

学位授与番号	医博乙第1523号
学位授与年月日	平成12年9月6日
氏名	岡田俊英
学位論文題目	Mutational Analysis of <i>ATP7B</i> and Genotype-Phenotype Correlation in Japanese With Wilson's Disease
論文審査委員	主査 教授 小林 健一 副査 教授 中尾 眞二 教授 小泉 晶一

内容の要旨及び審査の結果の要旨

Wilson 病は銅の代謝障害により肝障害や錐体外路障害を来す常染色体劣性遺伝性疾患である。その原因遺伝子 *ATP7B* が 1993 年に同定され、遺伝子変異の報告がなされているが、本邦での報告は少なく、遺伝子型—臨床型関連など未だ不明な点が多い。また Wilson 病のヘテロ保因者は健常とされるが、血清 ceruloplasmin 値が異常を来すものもあるとされるが、その頻度等は明らかでなく家族調査の際には問題となることも少なくなかった。本研究の目的は、①邦人 Wilson 病患者における *ATP7B* の変異遺伝子の同定とその分布につき検討すること②遺伝子型—臨床型関連につき検討すること③血清 ceruloplasmin 値、銅値が異常値を示すヘテロ保因者の頻度を求めることである。対象は血縁関係の無い邦人 Wilson 病 41 家系 47 患者およびその家族。遺伝子解析は genomic DNA を PCR—SSCP 法にてスクリーニングし、direct sequence 法にて行った。また遺伝子解析を元に遺伝子型—臨床型関連につき検討し、ヘテロ保因者の生化学的検査を行い、以下の結果を得た。1) 9 種類の新しい変異を含む 21 種の変異を同定した。同時に 15 種の polymorphism も同定した。2) 21 種の変異の内、10% 越える 3 種類の高頻度の変異 (2871delC, 1708-5T→G, Arg778Leu) を認めた。2871delC は主に東日本に、1708-5T→G は主に西日本に分布していた。3) 2871delC, 1708-5T→G, Arg778Leu につき遺伝子型—臨床型関連の検討が可能であったが、いずれも明らかな関連は認めなかった。4) ヘテロ保因者の 28.4% に血清 ceruloplasmin 値の低下を認め、35% に血清銅の低下を認めた。このことは家族調査に念頭に置かれるべきと考えられた。

以上より、邦人 Wilson 病患者においても少数の高頻度の変異と多数の希な変異から構成されていることが判明した。

本研究は大規模な日本における Wilson 病の遺伝子解析に関する研究であり、Wilson 病の分子遺伝学的発展に大きく貢献する業績であると評価できる。